

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med. Wilhelm M a ß h o f f

DER MAGNESIUMGEHALT DER NIERE BEI DER LEBERCIRRHOSE
DES MENSCHEN UND DER TETRACHLORKOHLENSTOFF-
CIRRHOSE SOWIE DES BLUTSERUMS DER RATTE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Horst S p i e l m a n n
aus Lublin / Polen

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med. Wilhelm M a s h o f f

DER MAGNESIUMGEHALT DER NIERE BEI DER LEBERCIRRHOSE
DES MENSCHEN UND DER TETRACHLORKOHLNSTOFF-
CIRRHOSE SOWIE DES BLUTSERUMS DER RATTE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Horst S p i e l m a n n
aus Lublin / Polen

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr.med. Wilhelm M a ß h o f f

Korreferent: Professor Dr. med. Diether N e u b e r t



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 5.2.69

W i d m u n g

Diese Arbeit ist meiner Mutter gewidmet, sie allein hat mir durch ihre aufopfernde Mühe meine Ausbildung ermöglicht.

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

I.	Einführung	Seite 1 - 2
II.	Magnesium im physiologischen und pathologischen Stoffwechsel	Seite 3 - 13
III.	Der Magnesiumhaushalt bei der Lebercirrhose	Seite 14 - 18
IV.	Die experimentelle Tetrachlor-kohlenstoffcirrhose der Ratte	Seite 19 - 23
V.	Eigene Untersuchungen	Seite 24 - 27
VI.	Ergebnisse	Seite 28 - 40
VII.	Diskussion	Seite 41 - 44
VIII.	Zusammenfassung	Seite 45 - 46
IX.	Literaturverzeichnis	Seite 47 - 55
X.	Lebenslauf	Seite 57

I. Einführung

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des Körpers, Erkrankungen der Leber führen daher zu tiefgreifenden Stoffwechselveränderungen. Zur Diagnose der einzelnen Lebererkrankungen werden in immer stärkerem Maße Laboratoriumsuntersuchungen herangezogen. Bei der Lebercirrhose sind heute für die Diagnostik Ferment-, Serumeiweiß- und Gallenfarbstoffbestimmungen besonders wichtig, daneben haben aber die Untersuchungen über das Verhalten des mineralstoffwechsels an Bedeutung gewonnen. Hierbei konnte mit einiger Sicherheit erst eine Senkung des Serumkaliumspiegels nachgewiesen werden.

Trotz seiner wichtigen Stellung innerhalb des Mineralhaushaltes wurde dem Magnesiumstoffwechsel bei der Lebercirrhose erst in letzter Zeit größere Beachtung geschenkt, da die Bestimmung dieses Minerals lange Schwierigkeiten bereitete. Die bisherigen Arbeiten auf diesem Gebiet beschäftigen sich hauptsächlich mit dem Magnesiumgehalt des Blutserums, wobei die einzelnen Untersucher allerdings zu widersprechenden Ergebnissen gekommen sind. Zwischen dem Serummagnesiumspiegel und dem intrazellulären Magnesiumgehalt besteht keine direkte Beziehung. Bestimmungen des intrazellulären Magnesiumgehaltes bei der Lebercirrhose wurden bisher nur bei Erythrocyten durchgeführt. Messungen des Magnesiumgehaltes der cirrhotischen Leber selbst und anderer wichtiger Organe stehen noch aus.

Außer Leber wird bei der Lebercirrhose auch der übrige Organismus in besonderem Maße aber die Niere geschädigt, die gleichzeitig auch für den Mineralstoffwechsel das wichtigste Organ ist. In einer Gemeinschaftsarbeit mit Harald Wilke (1,2) untersuchte ich diese beiden Organe auf ihren Magnesiumgehalt, um eventuelle Störungen des Magnesiumstoffwechsels bei der Lebercirrhose festzustellen.

len. Die Magnesiumbestimmung wurde autoptisch bei Cirrhotikern und bei Ratten durchgeführt, bei denen mit Tetrachlorkohlenstoff experimentell eine Lebercirrhose erzeugt worden war. In diesem Zusammenhang untersuchte ich den Magnesiumgehalt der Nieren von Mensch und Ratte und den Serummagnesiumgehalt bei der Ratte. Darüber hinaus versuchte ich, bei den Tieren eine Beziehung zwischen dem Verhalten des Magnesiums von Serum und der Organe (Leber, Niere) sowie zwischen Magnesium von Leber und Niere herzustellen. Außerdem untersuchte ich histologisch an Nieren, Ovarien und Hoden die Veränderungen, die bei den Versuchstieren durch die chronische Tetrachlorkohlenstoffvergiftung hervorgerufen werden.

II. Magnesium im physiologischen und pathologischen Stoffwechsel

A. Der physiologische Magnesium-Stoffwechsel

Justus von Liebig (3) erkannte als erster, daß die Mineralstoffe physiologisch wichtig sind. Ihre Bedeutung wurde durch die Fortschritte der Biochemie in diesem Jahrhundert weitgehend geklärt. Bersin (4) unterscheidet die im Organismus nur in geringer Menge benötigten Spurenelemente (z.B. Kupfer, Gold, Blei, Zink) und die in größerer Menge erforderlichen Mineralelemente. Zu letzteren werden hauptsächlich Alkali- und Erdalkalielelemente (Calcium, Kalium, Natrium, Magnesium) gerechnet.

Das zweiwertige Magnesium gehört wie Calcium zu den Erdalkalielelementen, es hat das Atomgewicht 24,3 und trägt die Ordnungszahl 12. Der Ionenradius des Magnesiumions ist mit 0,78 AE erheblich kleiner als der des Calciums mit 1,06 AE. Diese Differenz ist wahrscheinlich mit verantwortlich für die unterschiedlichen physiologisch-chemischen Funktionen der beiden Ionen.

Magnesium ist das vierthäufigste Kation im menschlichen Körper. Die Literaturangaben über den Magnesiumstoffwechsel differieren erheblich. Hierfür sind die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden wahrscheinlich im besonderen Maße verantwortlich zu machen. Aus dem selben Grunde ist die genaue Bedeutung des Magnesiums im intermediären Stoffwechsel noch nicht ausreichend geklärt.

Ein 70 kg schwerer Mensch enthält insgesamt 2000 Milliäquivalent Magnesium. Die Hälfte des Körpermagnesiums befindet sich in den Knochen, der Rest ausschließlich in den Körperzellen (5). Nur 1% des Körpermagnesiums ist in der extrazellulären Flüssigkeit enthalten, deren

Magnesiumspiegel 1,5 bis 1,8 Milliaequivalent pro Liter beträgt (6). In Tabelle 1 ist der Magnesiumgehalt der einzelnen Gewebe und Organe nach den in der Literatur angegebenen Werten aufgeführt:

TABELLE 1 :

Mg - Gehalt (Mensch)

(umgerechnet in mg % des Trockengewichtes)

		<u>Literatur</u>
Knochen	93-361	7,8,9
Parenchymat. Organe	72-96	7,10,11
Leber	31-96	4,7,9,12
Niere	57-114	7,10,13
Aorta	37	9
Bindegewebe	7	14

Wie aus Tabelle 1 zu entnehmen, weisen die Knochen von allen Organen den größten Magnesiumgehalt auf, es folgen die parenchymatösen Organe (Milz, Leber, Niere), davon sind das relativ magnesiumarme Bindegewebe bzw. die bindegewebsreichen Organe abzugrenzen.

Der tägliche Magnesiumbedarf des Menschen beträgt 10-25 Milliaequivalent (4,15). Von dem in der Nahrung enthaltenen Magnesium wird etwa ein Drittel im oberen Dünndarm und ein sehr geringer Teil im Dickdarm resorbiert, der aufgenommene Rest erscheint in den Faeces (16). Da der Magnesiumgehalt der Gallenflüssigkeit sehr niedrig ist (17), erfolgt die Ausscheidung des resorbierten Magnesiums praktisch ausschließlich durch die Nieren, sie beträgt etwa 12 bis 14 Milliaequivalent pro die (18,19).

Pflanzliche Kost mit ihrem hohen Chlorophyllgehalt stellt in unserer Ernährung die Hauptquelle dar, aber auch in den übrigen Nahrungsmitteln ist Magnesium in ausreichender Menge vorhanden. Das Magnesium der Nahrung wird im Darm in ionisierter Form resorbiert (Mg^{2+}),

beim Transport der Mg^{2+} -Ionen durch die Darmwand ist wahrscheinlich ATP wichtig (4). Im Blutserum liegt das Magnesium sowohl ionisiert als auch komplexgebunden vor, 60 bis 85% des Serummagnesiums sind ultra-filtrierbar (20). Die Bindung des Magnesiums an Plasmaproteine ist pH-abhängig (21). Der Transport des Magnesiums aus dem Interstitium in die Zelle erfolgt entgegen einem Energiegradienten (22), auch hierbei ist ein ATP-abhängiges System wichtig (23).

Die Rolle des Magnesiums im Zellstoffwechsel ist teilweise geklärt. Schon 1875 wies Forster (24) darauf hin, daß die Magnesiumkonzentration im Gewebe größer als in den Körpersäften ist. Schon damals stellte er die "Gewebesalze" Kalium, Magnesium und Phosphor, deren intrazelluläre Konzentration größer als die extrazelluläre ist, den "Säftesalzen" Natrium, Chlor und Calcium gegenüber, deren extrazelluläre Konzentration größer als die intrazelluläre ist. Man nahm früher an, daß diese Salze eine mehr statische Funktion innerhalb der Zellen hätten, z.B. bei der Aufrechterhaltung des osmotischen Druckes und des Membranpotentials. Heute ist die Ansicht vorherrschend, daß die Alkali- und Erdalkalimetalle für den Zellstoffwechsel und die Erregungsleitung besonders wichtig sind.

Zur Veranschaulichung der Funktionen des intrazellulären Magnesiums soll Tabelle 2 zeigen, daß das Magnesium auch innerhalb der Zelle nicht gleichmäßig verteilt ist.

TABELLE 2 siehe Seite 6:

TABELLE 2 :

Mg-Gehalt von Rattenleberfraktionen (14)

(Angaben in mg / g Stickstoff)

Leber (gesamt)	8,5
Mitochondrien	10,3
Mikrosomen	9,9
Kerne und Zellreste	8,4
Überstehendes	5,3
Bindegewebe	3,8

Aus Tabelle 2 geht hervor, daß von allen Zellorganellen die Mitochondrien den höchsten Magnesiumgehalt aufweisen, und daß das Bindegewebe am wenigsten Magnesium enthält.

In der Zelle reagiert das Magnesiumion in organischen Verbindungen (= Chelonen) unter Bildung metallorganischer Komplexe (= Chelonate); dabei handelt es sich um einen Aktivierungsprozeß (4). In den nach Art eines Multienzymsystems reagierenden Mitochondrien ist Magnesium zur Aufrechterhaltung von Struktur und Funktion notwendig (25). Dem Enzymreichtum der Mitochondrien entspricht ihr hoher Magnesiumgehalt (siehe Tabelle 2). Unter den Enzymen die durch Magnesium aktiviert werden, sind nach Mac Intyre besonders wichtig (5):

1. Die alkalische Phosphatase und die Pyrrophosphatase, sie erfahren durch Magnesium eine starke Aktivierung, ebenso die Enzyme, die ATP aus ADP und Phosphorsäure synthetisieren bzw. ATP in ADP und Phosphorsäure spalten (26). Wahrscheinlich katalysiert Magnesium alle bekannten ATP-abhängigen Reaktionen, wobei die oxydative Phosphorylierung und die Synthese von RNS und DNS besonders hervorzuheben sind (4,27,28).

2. Magnesium wird als wichtiger Faktor bei Reaktionen von Thiaminpyrrophosphat gebraucht.

3. Auch die Inulase benötigt hohe Magnesiumkonzentra-

tion.

4. Einige Peptidasen wie z.B. die Leucin-Amino-Peptidase sind auf Magnesium angewiesen.

Es läßt sich also verallgemeinernd sagen, daß Magnesium an sehr vielen Stellen innerhalb des Kohlehydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsels erforderlich ist (18).

An der Aufrechterhaltung eines normalen Magnesiumspiegels im Blutserum sind nach experimentellen und klinischen Befunden verschiedene Hormone beteiligt. Adrenektomie beispielsweise bewirkt eine Erhöhung des Magnesiumspiegels im Serum, Hyperaldosteronismus dagegen eine Senkung durch Erhöhung der Magnesiumexkretion im Urin (18, 29, 30). Im Tierversuch ließ sich bei der Ratte zeigen, daß zwischen Aldosteron und Magnesiumspiegel kein Feed-Back-Mechanismus besteht, denn auch bei extremer Variation des Magnesiumgehaltes der Nahrung zeigte sich keine Veränderung der Corticosteron- und Aldosteronsekretion der Nebennieren (31). Insulin bewirkt die Aufnahme von Magnesium in die Zelle zusammen mit Glukose und Kalium (32). Auch Thyroxin hat einen Einfluß auf den Magnesiumspiegel (33). Bei Hyperthyreose ist das nicht an Eiweiß gebundene Magnesium im Serum verdoppelt, bei Myxoedem ist der Magnesiumserumspiegel erniedrigt. Dem Parathormon kommt eine besondere Bedeutung zur Aufrechterhaltung des normalen Magnesiumserumspiegels zu (34, 35). Reines Parathormon verhindert bei der Ratte die renale Magnesiumausscheidung. Ein steigender Magnesiumgehalt im Perfusionsblut von Nebenschilddrüsen führt zu einer verminderten Parathormonausscheidung. Das Parathormon hat einen zusätzlichen Einfluß auf das Magnesiumgleichgewicht zwischen Blut und Knochen (36). Die Empfindlichkeit der Nebenschilddrüsen auf Änderung des Magnesiumspiegels ist viel geringer als auf jene des Kalziumspiegels.

Von den Vitaminen ist nur bekannt, daß Vitamin D genau wie beim Kalzium die Resorption im Darm fördert (37, 38), von anderer Seite wird das jedoch bestritten (33). Für

Calzium und Magnesium soll ein gemeinsames Transportsystem in der Darmschleimhaut und im Nierentubulus existieren (39). Ein Überschuß von Calzium im Darm müßte danach zu einer verminderten Magnesiumresorption führen, entsprechend hätte ein Magnesiummangel eine Hypercalcämie zur Folge. Nach Bersin (4) besteht zwischen Kalium und Magnesium folgende Gemeinsamkeit: Bei einer katabolen Stoffwechsellage treten Kalium und Magnesium gleichzeitig aus der Zelle aus und bei einer anabolen Lage treten sie wiederum aus dem Interstitium in die Zelle ein.

Experimente mit radioaktivem Mg-28 haben gezeigt, wie schnell die einzelnen Gewebe Magnesium austauschen. Es gibt Gewebe, die ihr Magnesium sehr schnell auswechseln, dazu gehören Bindegewebe, Haut, parenchymatöse Gewebe sowie der Magen und Darmtrakt. Andere Gewebe wie Knochen, Muskeln und die Erythrocyten tauschen ihr Magnesium nur sehr langsam aus, sie können als Magnesiumreservoir betrachtet werden. Veränderungen des Magnesiumserumspiegels, der von beiden Gruppen abhängig ist, lassen daher noch keinen Schluß auf den Magnesiumgehalt einzelner Gewebe oder des gesamten Körpermagnesiums zu. Smith (40) und Duckworth (41) meinen, daß zwischen dem Magnesiumgehalt der Knochen und dem Magnesiumserumspiegel eine Beziehung besteht.

B. Magnesium im pathologischen Stoffwechsel

Erkrankungen, die im Zusammenhang mit Veränderungen des Magnesiumstoffwechsels stehen, gehören nach Bersin (4) zu den A-, Hypo- bzw. Dysmetalloren. Wenn die Bestimmungsmethoden verbessert sind, dürften in Zukunft solche Krankheiten den Arzt in immer stärkerem Maße beschäftigen.

Magnesiummangel führt im Tierversuch nach Aikawa (18) zu Krämpfen, Haarverlust, akuter Hyperämie, Tachykardie und zu Verschiebungen des Magnesiums innerhalb des Organismus. Der Magnesiumgehalt der Leber nimmt zu, der

der Knochen nimmt ab. In der Niere nimmt die Enzymaktivität der Mitochondrien ab, es treten intrazelluläre Verkalkungen und Nekrosen bei konstantem Magnesiumgehalt der Nieren auf. Eine Magnesiummangeldiät führt beim Menschen nach Fitzgerald und Fourman (42) zu einer Verminderung der Magnesiumausscheidung in Kot und Urin auf 2 bis 3 Milliaequivalent pro Tag, der Serummagnesiumspiegel ist aber nicht verändert. Barns (43) fand bei vier gesunden Männern, die sich einer Magnesiummangeldiät unterzogen hatten, weniger als 2 Milliaequivalent Magnesium pro Tag im Urin und im Stuhl kein Magnesium mehr. Diese Ergebnisse zeigen, daß der menschliche Körper über sehr wirkungsvolle Mechanismen zur Vermeidung eines Magnesiummangels verfügt.

Eine Hypermagnesämie ist klinisch äußerst selten. Bei einem Tod infolge von Narkose mit Magnesiumsulfat fand man nach Aikawa (18) eine Verfettung und trübe Schwellung der Leber, dabei war der Magnesiumgehalt der Leber extrem hoch.

Das Bild von Krankheiten mit verändertem Magnesiumstoffwechsel ist kompliziert und widersprüchlich (siehe auch Tabelle 3). Die einzige Krankheit mit einem Magnesiummangel als Ursache ist die normocalcämische Tetanie (18). Diese Krankheit führt bei normalem Serumcalciumspiegel zu choreiformen und athetotischen Bewegungen (44) sowie zu einer neuromuskulären Übererregbarkeit (33). Chronischer Alkoholismus hat eine Verminderung des Serummagnesiumspiegels des intrazellulären Magnesiumgehaltes und somit des gesamten Körpermagnesiums zur Folge. Nach Smith und Hammersten (45) ist der erniedrigte intrazelluläre Magnesiumgehalt für die Entstehung der neuromuskulären Störungen bei dieser Erkrankung wichtig. Die neuromuskulären Symptome entsprechen denen bei der normocalcämischen Tetanie.

TABELLE 3 :

Mg- Stoffwechselstörungen bei verschiedenen
Krankheiten

I. Magnesium - Mangel

<u>A. Klinische Symptome</u>	<u>Literatur</u>
------------------------------	------------------

Tremor, Muskelzuckungen	(44)
-------------------------	------

Krämpfe, Bewußtlosigkeit	(33)
--------------------------	------

B. Krankheiten mit Magnesiummangel

bzw. Hypo-Magnesämie

- | | |
|--|---------------|
| 1. Normocalcämische Tetanie | (18,30) |
| 2. Chronischer Alkoholismus,
delirium tremens | (45,46,47,48) |
| 3. Parenterale Infusionen über
längere Zeit, die Mg-frei sind | (5,49) |
| 4. Diuretika-Therapie in hohen
Dosen | (5) |
| 5. Hypoparathyreoidismus | (18,54) |
| 6. Malabsorption, Maldigestion | (5) |
| Colitis ulcerosa | (4) |
| idiopathische Steatorrhoe,
Ileostomie | (38) |
| Pancreatitis | (18) |
| 7. Hypercalcämie jeder Genese | (5) |
| 8. Nierenerkrankungen | |
| akute Nephritis | (50) |
| tubuläre Nekrose in der
Erholungsphase | (5) |
| chronische Nierenerkrankungen
mit tubulärer Beteiligung,
Nephrosen | (18) |
| 9. Diabetische Acidose | (18) |
| 10. Primärer Hyperaldosteronismus | (5) |
| 11. Dekompensierte Herzfehler | (18) |

Fortsetzung TABELLE 3:

	<u>Literatur</u>
12. Epilepsie	(18,50)
13. Malignome	(11,18)
14. Lupus Erythematodes	(18)
15. Anämie, Tbc, Asthma bron- chiale, Rachitis, Meningitis	(18,50,51,52)

II. Magnesium-Überschuß

A. Klinische Symptome

Beunruhigung, leichte Benommenheit,
tiefes Koma, Magnesiumnarkose (37)

B. Erkrankungen mit Vermehrung des
Gesamt-magnesiums bzw. Hypermagnesämie

1. Niereninsuffizienz	(18,50,53)
2. Nephrose	(11)
3. Akuter Ileus, Leukämie, Pneumonie	(53)

Aus Tabelle 3 ist zu ersehen, daß chronischer Alkoholismus mit einer Verminderung des Serum-magnesiumspiegels einhergeht. Flink et al. (72) konnten bei Alkoholikern mit einem verminderten Magnesiumserumspiegel durch intramuskuläre Injektionen von Magnesiumsulfat das Delirium tremens bessern. Smith und Hammersten (45) konnten nur bei 5 von 12 Patienten mit Delirium tremens eine Erniedrigung des Magnesiumserumspiegels nachweisen, aber alle 12 Patienten wiesen einen herabgesetzten intrazellulären Magnesiumgehalt auf. Bei mehreren in der Tabelle 3 aufgeführten Krankheiten sind die Veränderungen des Magnesiumserumspiegels teilweise unspezifisch und diesbezügliche Angaben einander widersprechend. Die auftretenden Schwankungen sind vielfach

bedeutungslos, da der Serummagnesiumspiegel und der Magnesiumgehalt der einzelnen Organe des Körpers keine nachweisbare Beziehung zueinander haben (55). Bei klinisch nachgewiesenen Hypomagnesämien untersuchte Randall (56) autoptisch und bioptisch gewonnene Gewebeproben histologisch. Dabei konnte er keine der charakteristischen Veränderungen nachweisen, die bei magnesiumarm ernährten Ratten in den entsprechenden Geweben auftreten.

In der Klinik gibt es heutzutage nur wenige Indikationen für eine Magnesiumtherapie. Am weitesten verbreitet ist die Verwendung von Magnesiumsulfat als Abführmittel. Bei nachgewiesenem Magnesiummangel ist eine Magnesium-Substitutionstherapie sinnvoll. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, wäre sie in besonderem Maße bei normocalcämischer Tetanie, chronischem Alkoholismus und häufigeren magnesiumfreien parenteralen Infusionen angezeigt. Die aus Tabelle 3 ersichtliche entgegengesetzte Symptomatik der Hypo- und der Hypermagnesämie läßt daran denken, daß eine Therapie der Krampfleiden mit Hilfe von Magnesiumsalzen möglich ist. Aus dieser Überlegung heraus führt Blake (57) eine symptomatische Therapie des Tetanus mit Magnesiumsalzen durch. Verschiedene Erkrankungen, die mit Spasmen der glatten Muskulatur einhergehen wie z.B. Hypertonie, Angina Pectoris und renale Vasospasmen bei kindlicher Glomerulonephritis, können durch eine Magnesiumtherapie deutlich gebessert werden, wie Bersin zeigen konnte (4). Ähnliche Therapieerfolge mit Magnesiumionen sah Gutensohn (58) bei Spasmen des Verdauungstraktes, Dysmenorrhoeen und asthmoiden Zuständen. Die Wirkung des Magnesiums bei der Therapie von Krämpfen der glatten und quergestreiften Muskulatur ist wahrscheinlich auf eine Blockierung an der motorischen Endplatte bzw. den vegetativen Endigungen an der Muskelzelle zurückzuführen.

Untersuchungen von Seyle (59) lassen daran denken, daß Magnesiumzufuhr die Entstehung von Nekrosen verhindert.

Absterbende Zellen verlieren nämlich Kalium und Magnesium, die Erniedrigung der intrazellulären Magnesiumkonzentration führt wiederum zu einer Einschränkung der Eiweißsynthese, eine Erhöhung der intrazellulären Magnesiumkonzentration dagegen zu einer vermehrten oxydativen Phosphorylierung und somit zu einem verstärkten Aufbau innerhalb der Zelle. Außerdem sollen Magnesiumionen nach Pezold und Schauer (60) über die Aktivierung von Gewebsenzymen die fettige Dystrophie der Zellen verhindern.

III. Der Magnesiumhaushalt bei der Lebercirrhose

Das Lebergewebe zeichnet sich gegenüber anderen Parenchymenten durch eine besondere Regenerationsfähigkeit aus. Trifft ein schädigender Reiz die Leber, so reagiert nicht nur das Parenchym sondern auch das Bindegewebe. Die im Falle einer Alteration gleichzeitig an Parenchym und Bindegewebe ablaufenden Reaktionen sind charakteristisch für die Lebercirrhose, die sich von der einfachen Vernarbung des Lebergewebes durch eine meist langsamere Progredienz unterscheidet. Außerdem führt die Cirrhose zu einer Leberfunktionsstörung und im Laufe der Zeit zu portaler Hypertension und unter Umständen zum Ascites. Histologisch ist die Lebercirrhose durch eine Fibrose mit Umbau des Parenchyms vorwiegend im Sinne der Pseudoacinusbildung, gewucherte Gallengänge und eine unterschiedlich starke entzündliche Infiltration charakterisiert. Morphogenetisch werden die Lebercirrhosen nach Popper und Schaffner (61) und Murray-Lyon (62) in drei Hauptgruppen eingeteilt, die sich im Endstadium kaum noch von einander unterscheiden:

1. Die portale Cirrhose: Hierzu gehören die Cirrhosen, die durch Stoffwechselstörungen, Speicherkrankheiten, granulomatöse Erkrankungen und durch Parasitenbefall entstanden sind sowie zu einem gewissen Grad die Cirrhose cardiaque.
2. Die postnekrotische Cirrhose: Zu dieser Gruppe werden die Lebercirrhosen als Folgeerscheinung nach Mangelnährung, Virushepatitis und den verschiedensten Intoxikationen gerechnet (z.B. Tetrachlorkohlenstoff, Alkohol).
3. Die biliäre Cirrhose: Ihr werden die cholangitisch oder cholangiolitisch bedingten Cirrhosen sowie die Cirrhose nach extra- und intrahepatischer Cholestase zugeordnet.

Die causale Genese der Bindegewebsvermehrung bei der

Lebercirrhose ist bis heute noch ungeklärt (62). Das Ausmaß der Cirrhose läßt sich histologisch an der Stärke der Fibrosierung und am Grad des Umbaus der Läppchenstruktur feststellen. Die Aktivität des cirrhotischen Prozesses ist durch die Stärke der periportal-ten Rundzellinfiltration und unter Umständen durch die Zahl der Leberzellnekrosen und Leberzellmitosen gekennzeichnet. Diese Veränderungen gehen mit einer Schädigung der Leberparenchymzelle einher, bei der die Aktivität vieler Fermente gegenüber der Norm herabgesetzt ist. Diesem Verhalten liegt eine Störung der Permeabilität der Membran der Leberzelle zugrunde (62).

Die Funktionsstörung der cirrhotischen Leber führt auch zu Veränderungen im Mineralstoffwechsel. Es ist dabei einmal der Mineralhaushalt der Leber und zum anderen die Mineralzusammensetzung der Leber gestört. Die Tatsache, daß der intrazelluläre Mineralstoffwechsel eines Organs nicht unbedingt mit dem Serumspiegel des betreffenden Minerals parallel geht (63), gilt auch für das Magnesium (46). Der Mineralhaushalt hat sehr enge Verbindung zum Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratstoffwechsel, so wird beispielsweise das extrazelluläre Kalium zusammen mit Glukose durch das Insulin in das Zellinnere befördert (61,64). Die Bedeutung der bei der Lebercirrhose verminderten Serumproteine ergibt sich daraus, daß ein großer Teil der Mineralelemente an das Serum-eiweiß gebunden ist.

Von allen Mineralelementen ist bisher bei der Lebercirrhose das Kalium am besten untersucht. Zwischen dem Kalium und dem Magnesium besteht nach Bersin (4) eine sehr enge Beziehung. Artman und Wise (65) fanden bei der Lebercirrhose eine Hypokaliämie und eine Kaliumverarmung des Körpers. Entsprechend dem Grad der Leberschädigung ist der Kaliumgehalt des Körpers vermindert, was sich auch an den entsprechenden EKG-Veränderungen zeigen läßt. Aikawa et al. (66) untersuchten den Kalium-

stoffwechsel bei Lebercirrhosen mit Hilfe von radioaktiv markiertem Kalium. Dabei war bei kompensierten Lebercirrhosen nur das intrazelluläre Kalium vermindert, erst bei dekompensierten Cirrhosen trat eine Verminderung des Kalium im Serum auf. Untersuchungen des Natriumhaushaltes bei der Lebercirrhose ergaben bisher noch keine eindeutigen Ergebnisse. Amatuzio et al. (67) sahen bei dekompensierten Cirrhosen eine Verminderung von Natrium, Calcium und Phosphat im Serum. Der Stoffwechsel des Cirrhotikers weist nach Aikawa (66) eine positive Natriumbilanz auf, andere Untersucher konnten dies allerdings nicht bestätigen (68).

Bersin (4) fand im Blutserum bei postalkoholischen Cirrhosen erhebliche Mineralverschiebungen, die in Tabelle 4 aufgeführt sind.

TABELLE 4 :

Serumspiegel verschiedener Mineralien bei
der postalkoholischen Cirrhose nach Bersin (4)

(Angaben in mg %)

	Zahl der Fälle	Pb	Fe	Mn	Cu	Zn	Mo
Normal	53	1,27	217,1	0,40	6,9	22,9	0,32
Cirrhotiker	24	1,80	437	0,50	6,7	17,9	0,19

Aus Tabelle 4 ist zu entnehmen, daß bei der alkoholischen Cirrhose im Blutserum die Mineralien Blei, Eisen und Mangan vermehrt, Zink und Molybdän dagegen vermindert sind. Der Serumspiegel des Kupfers ist unverändert. Bei derselben Erkrankung ist die renale Zinkausscheidung vermehrt (69), gleichzeitig ist der Zinkgehalt im Blutserum, in der Leber und den übrigen Organen vermindert. Gerlach (70) konnte einen erhöhten Kupfergehalt in cirrhotischen Lebern nachweisen. Eine Beziehung zwischen histologischen Veränderungen und Veränderungen des Kupfer-

stoffwechsels ließen sich nicht feststellen.

In letzter Zeit erfuhren die Untersuchungen des Magnesiumstoffwechsels bei der Lebercirrhose besondere Beachtung. Im Vordergrund des Interesses standen dabei die Veränderungen des Magnesiums im Serum. Eine große Anzahl von Autoren beschreibt bei der Lebercirrhose eine Erniedrigung des Magnesiumserumspiegels (22,26,48, 71,72,73,74,75). Küchel und Mitarbeiter (76) sahen zwar keine Herabsetzung des Magnesiumserumspiegels aber einen erniedrigten Magnesiumgehalt der Erythrozyten. Nach Untersuchungen von Hänze (77) bei acht Patienten mit Lebercirrhosen war weder der Serummagnesiumspiegel noch der Magnesiumgehalt der Erythrozyten gegenüber der Norm verändert, nur Patienten mit dekompensierter Cirrhose und Ascites wiesen einen verminderten Serummagnesiumspiegel auf. Zwischen dem Schweregrad der Cirrhose und der Verminderung des Magnesiumspiegels soll nach den Ergebnissen von Flink (72) eine Beziehung bestehen, was jedoch von einigen anderen Autoren bestritten wird (22,26,74).

Bereits im vorhergehenden Abschnitt wurde darauf hingewiesen, daß für das klinische Auftreten einer Magnesiummangelsymptomatik nicht so sehr der Serummagnesiumspiegel sondern der intrazelluläre Magnesiumgehalt und das Gesamt-Körpermagnesium ausschlaggebend sind (45,55). Küchel (76) geht davon aus, daß der Magnesiumgehalt der Erythrozyten ungefähr dem intrazellulären Magnesiumgehalt entspricht. Die von demselben Autor beim Menschen gefundene Verminderung des Magnesiumgehaltes der Erythrocyten bei der dekompensierten Lebercirrhose mit Ascites läßt also auf eine Erniedrigung des intrazellulären Magnesiumgehaltes schließen.

Die Diagnose eines Elektrolytmangels ist nur nach vollständiger Bilanzbestimmung möglich (77). Bei symptomatischem Magnesiummangel stellte Randall (56) bei mehreren Patienten eine deutliche Magnesiumretention fest,

also eine negative Magnesiumbilanz. Nach neueren Untersuchungen von Martin und Bauer (75) bei 42 Kranken mit Lebercirrhose bzw. chronischem Alkoholismus liegen diesen Erkrankungen eine Hypomagnesämie, eine Verminderung des Magnesiumgehaltes der Erythrozyten und eine vermehrte renale Magnesiumausscheidung zugrunde.

Der Magnesiumgehalt des Lebergewebes bei Cirrhosen wurde von Wilke untersucht (1,2). Danach ist der Magnesiumgehalt bezogen auf die Gewichtseinheit bei der cirrhotischen Leber erniedrigt und der Magnesiumgehalt der noch vorhandenen Zellen wahrscheinlich gegenüber der Norm nicht verändert.

Erkrankungen der Leber sind vielfach mit Schädigungen der Nieren gekoppelt, Nonnenbruch (78) hat diesen Zusammenhang als hepatorenales Syndrom bezeichnet. Dieses Syndrom ist in den letzten Jahren häufiger diskutiert worden (71,80) und hat Anlass dazu gegeben, daß Mineral- und Spurenelemente gleichzeitig in Leber und Niere analysiert wurden (81). Der Magnesiumgehalt der Niere bei der Lebercirrhose ist bei diesen Untersuchungen allerdings nicht berücksichtigt worden.

IV. Die experimentelle Tetrachlorkohlenstoffcirrhose der Ratte

Es gibt verschiedene Pharmaka, durch die sich experimentell Lebercirrhosen erzeugen lassen. Unter ihnen ist der Tetrachlorkohlenstoff schon lange bekannt (82). Bei einer akuten CCl_4 -Vergiftung tritt innerhalb 24 Stunden in der Leber eine zentribuläre Nekrose auf (82,83). An diese schließt sich in den nächsten 14 Tagen die Restitutionsphase an. Cameron und Karunaratne (82) fanden schon 1936 experimentell, daß bei Ratten nach chronischer Zufuhr von CCl_4 durch Injektion oder Inhalation portale Lebercirrhosen entstehen. Die Intervalle zwischen den einzelnen Gaben des Giftes dürfen nicht zu groß sein, da die Leberveränderung sonst zurückgebildet wird. Es wurden daher 2mal pro Woche 0,1 ml CCl_4 subcutan gespritzt. Erste Zeichen der Fibrosierung waren nach 6 Injektionen festzustellen. Eine irreversible Fibrose trat nach 40 Injektionen (5 Monaten) auf. Die angegebene Methode hat inzwischen eine Bestätigung und allgemeine Verbreitung erfahren (84,85).

Der Mechanismus der CCl_4 -Wirkung in der Leber ist vielfach untersucht worden. Früher nahm man an, die zentribuläre Nekrose sei durch eine Anoxie in dem Zentrum der Leberacini bedingt (86). Durch Untersuchungen der Leberdurchblutung konnte nachgewiesen werden, daß diese Theorie wahrscheinlich auf anzweifelbaren Befunden beruht (84). Heute herrscht die Meinung vor, daß CCl_4 eine direkte toxische Wirkung auf die Mikrosomen (88) und die Mitochondrien (88) der Leberzelle hat. Christie und Judah (88) stellten eine Schädigung der Mitochondrienmembran durch CCl_4 fest, welche über eine Permeabilitäts-erhöhung schließlich zu einer Desorganisation der Enzymsysteme der Lebermitochondrien führt. Lombardi und Recknagel (87) fanden sehr früh bei der CCl_4 -Vergiftung in der Leber eine Verminderung der für die Biosynthese

von Lecithin wichtigen Mikrosomenfermente. Popper (89) meint daher, daß zumindest zu Beginn der CCl_4 -Vergiftung die Veränderung von synthetisierenden Leberzellfunktionen in den Mikrosomen wichtiger ist als die der oxydativen Funktionen, die vornehmlich bei der Zerstörung der Mitochondrien auftritt.

Das Bild der experimentellen CCl_4 -Cirrhose ähnelt weitgehend der Lebercirrhose des Menschen. Im frühen Stadium läßt sich eine Leberschädigung durch Überprüfung der SGPT (62) und der unspezifischen Serumlabilitätsproben (Takata, Tymol, Weltmann) nachweisen (90). Im Endstadium treten portale Hypertension und Ascites auf (84). Auch der Mineralhaushalt ist bei der CCl_4 -Cirrhose teilweise schon untersucht worden. Nach Seino (91) nimmt der Zinkgehalt des Blutserums ab, gleichzeitig kommt es zu einer Vermehrung des intrazellulären Zinkgehaltes und der Zinkausscheidung mit dem Urin.

Die akute CCl_4 -Vergiftung des Menschen ist auf Grund von Unglücksfällen schon mehrfach beschrieben worden. Klinisch steht zunächst eine Nierensymptomatik mit Albuminurie und Hämaturie im Vordergrund, gefolgt von einer 10 bis 20 tägigen Oligurie, an welche sich eine diuretische Phase anschließt (92). Während der Diurese kommt es zu einer Verminderung des Natriums, Kaliums und Calciums im Blutserum (92). Histologisch lassen sich an der Niere folgende Veränderungen nachweisen: Anfangs kommt es im marknahen Bereich des proximalen Tubulus zu einer nekrotisierenden Tubulonephrose und im Gebiet der Tubuluszerstörung sowie im rindennahen Mark zu einer herdförmigen Monocyteninfiltration (93). Die zuerst von Smetana (94) beschriebenen Schädigungen des distalen Tubulus, die unter der Bezeichnung "lower nephron nephrosis" zusammengefaßt werden, sind eine spät auftretende Komplikation der CCl_4 -Vergiftung in der Niere (95). Sie sind erst nach 5 bis 10 Tagen zu beobachten.

Bei der akuten CCl_4 -Vergiftung der Ratte fanden Jennings

und Kearns (95) histologisch an der Niere folgende Veränderungen: Im Rindenbereich besteht eine nekrotisierende Nephrose unterschiedlicher Stärke, in den nekrotischen Zellen ist der Bürstensaum nicht mehr PAS-positiv. Im Lumen vieler Tubuli befindet sich präzipitiertes Eiweiß, das eosinophil, PAS-positiv sowie häufig auch Hb-positiv ist. In den proximalen Tubuli enthalten einige Tubuluszellen in unterschiedlicher Menge PAS- und Hb-positive Granula. Die Granula, in denen sich färberisch kein Eisen nachweisen läßt, sind in den nekrotischen Zellen nicht vorhanden. In einigen der geschädigten Zellen sind Fettgranula anzutreffen. Über die Herkunft der Hb-positiven Granula und über ihre Signifikanz für die CCl_4 -Vergiftung können die Autoren keine genauen Aussagen machen. Sie nehmen an, daß die Granula mit jenen intrazellulären Gebilden identisch sind, die bei Ratten während einer Hämaturie auftreten (96).

Ungar (17) fand nach chronischer CCl_4 -Vergiftung in den Nieren von Ratten Kalkzylinder in den Tubuli sowie interstitiell lymphoidzellige Infiltrate. Derartige Veränderungen traten nur bei Tieren mit grobknotiger Cirrhose auf.

Das vielfältige morphologische Bild der Niere nach CCl_4 -Vergiftung erklärt Zollinger (98) damit, daß CCl_4 drei wichtige Wirkungskomponenten besitzt, nämlich eine nephotoxische, eine hepatotoxische und eine hämolytische. Auch die beiden letztgenannten Wirkungen sind für die Nierenveränderungen verantwortlich zu machen, da die Minderung der Leberfunktion und die Hämolyse zu einer Nierenschädigung führen können. Nach Martini (80) hat die CCl_4 -Vergiftung ein hepatorenales Syndrom zur Folge, da Leber und Niere gleichzeitig von dem Gift geschädigt werden sollen.

György et al. (99) entdeckten als erste, daß die Wirkung des CCl_4 geschlechtsabhängig ist. Bei ihren Untersu-

chungen zeigten die männlichen Ratten eine stärkere CCl_4 -Empfindlichkeit als die weiblichen gleichermaßen in Leber und Niere. Reddy et al. (85) bestätigten dieses Ergebnis und fanden darüber hinaus, daß ovariectomierte weibliche Ratten gegenüber CCl_4 genauso empfindlich reagierten wie männliche. Auch kastrierte männliche Tiere verhalten sich ebenso wie normale männliche Ratten. Wahrscheinlich haben Oestrogene bei der Ratte eine Schutzfunktion gegenüber der hepatotoxischen Komponente des CCl_4 (88); ebenso wie gegenüber der diätetisch erzeugten Leberschädigung (100). Zu ganz entgegengesetzten Versuchsergebnissen sind Bengmark und Olsson gekommen (101). Sie sahen bei Ratten nach einmaliger CCl_4 -Applikation an Hand des SGPT-Gehaltes des Lebergewebes, daß die weiblichen Tiere empfänglicher für CCl_4 sind als die männlichen, denn bei den weiblichen Tieren sank der SGPT-Gehalt signifikant stärker als bei den männlichen. Testosterongaben bei kastrierten weiblichen Ratten bewirkten eine geringere CCl_4 -Empfindlichkeit.

Kulcsar und Gergely (102) erzeugten bei weiblichen Ratten CCl_4 -Cirrhosen und stellten anschließend eine Verkürzung der ovulatorischen Zyklen fest. Sie erklären dies damit, daß durch die Leberlasion der Oestrogenabbau vermindert ist und somit eine Erhöhung des endogenen Oestrogenniveaus eintritt.

Kürzlich berichtete Chatterjee (103) über eine Hodenatrophie und eine abnorme Spermiogenese bei männlichen Ratten nach einmaliger CCl_4 -Applikation. Darüberhinaus nahm das Hypophysengewicht der Tiere signifikant zu. Der Untersucher zog daraus den Schluß, daß CCl_4 offenbar auch eine endokrin wirksame Komponente besitzt, die wahrscheinlich an der Hypophyse angreift.

Eine chronische CCl_4 -Vergiftung ruft eine gewisse Unempfindlichkeit der Versuchstiere gegenüber dem schädigenden Agens hervor, wie Wong und Finck (104) feststellen konnten. Sie erzeugten bei weiblichen Ratten mit

Hilfe von CCl_4 Lebercirrhosen und setzten danach 4 Monate lang mit der Applikation des CCl_4 aus. Diese Ratten und normale Vergleichstiere erhielten eine einmalige Dosis von 0,7 ml CCl_4 . Beim Vergleich der Leberfunktionsproben und bei histologischen Untersuchungen traten bei den Normaltieren stärkere Abweichungen von den Ausgangswerten auf als bei den cirrhotischen Tieren. Die Autoren schließen daraus, daß während der Entwicklung der CCl_4 -Cirrhose ein Teil der Leberepithelien eine gewisse Unempfindlichkeit gegenüber dem schädigenden Agens erwirbt.

V. Eigene Untersuchungen

Es wurde schon darauf hingewiesen, daß Bestimmungen des Magnesiumserumspiegels keine Aussage über den Magnesiumgehalt einzelner Gewebe oder Organe erlauben. Geht man vom Magnesiumgehalt der Organe aus, so sind die Ergebnisse nicht eindeutig interpretierbar. Bei Bezug des Magnesiumgehaltes auf die Gewichtseinheit ergeben sich häufig Scheinveränderungen, weil die Verteilung des Minerals in den Organen unter verschiedenen pathologischen und physiologischen Bedingungen starken Schwankungen unterworfen ist. Untersuchungen über Mineral- und Spurenelemente in Organen und Geweben erscheinen nur bei gleichzeitiger Bestimmung des DNS-Gehaltes sinnvoll, da diese der Zellzahl proportional ist (13). Zuverlässige Aussagen über den Elementgehalt der Parenchymzellen sind lediglich durch die Beziehung zwischen Element und DNS möglich. Auf den Magnesiumgehalt der einzelnen Zelle kann man also nur durch gleichzeitige Bestimmung des Magnesium- und des DNS-Gehaltes eines Gewebes schließen.

Wilke (2) bestimmte daher den Magnesium- und den DNS-Gehalt von Lebern möglichst frischer Leichen, welche Lebercirrhosen bzw. Fibrosen aufwiesen. Um vergleichbare Normalwerte zu erhalten, führte er dieselben Untersuchungen an solchen Leichen durch, die aus körperlichem Wohlbefinden heraus ohne wesentliche Therapie plötzlich verstarben und bei denen autoptisch keine den Stoffwechsel beeinflussenden Erkrankungen nachweisbar waren. In gleicher Weise untersuchte er die Lebern von chronisch mit CCl_4 vergifteten Whistarratten sowie die Lebern von Normaltieren.

Ausgehend vom hepatorenenalen Syndrom (81,82,83) bestimmte ich Magnesium und DNS in den Nieren derselben menschlichen Leichen und von Ratten. Bei den Sektionsfällen wurde Mark und Rinde der Niere getrennt analysiert. Die

Messungen erfolgten an Organteilen, die bei 100 Grad Celsius bis zur Gewichtskonstanz getrocknet worden waren. Die Trockensubstanz wurde anschließend im Achatmörser pulverisiert.

A. Magnesiumbestimmung:

Extraktion: 20 mg Trockensubstanz werden in einen 10 ml Meßkolben eingefüllt. Nach Zusatz von 1 ml 100%-iger Trichloressigsäure wird der Meßkolben 45 Minuten lang bei 100 Grad Celsius im Wasserbad erhitzt. Anschließend wird mit Aqua bidest. bis auf die 10-ml-Meßmarke aufgefüllt. Nach kräftigem Durchmischen wird zentrifugiert. Das sich im Überstehenden befindende Magnesium wurde photometrisch mit Titangelb nach O r a n g e und R h i n e (105) bestimmt. Wir verwendeten eine von Günter (106) und Hänze (77) angegebene Modifikation dieser Methode und bestimmten auch das Magnesium im Serum nach den Angaben dieser Autoren (77,105,106). Als Reagenzien benutzten wir 7,5%-ige Natronlauge, 0,1%-ige Titangelblösung und 1%-igen Polyvinylalkohol. Da das Titangelb nicht gut haltbar ist, wurde für jede Messung eine neue Eichkurve aufgestellt. Unter Verwendung der genannten Reagenzien verläuft die Eichkurve bei einem Magnesiumgehalt der Eichlösung zwischen 0,5 bis 2 mg% (entsprechend 0,4 bis 1,6 Milliaequivalent) streng linear. In diesem Bereich führten wir auch unsere Messungen durch. Die Methode ist gut reproduzierbar, der Meßfehler betrug bei 80 Doppelbestimmungen $\pm 4\%$.

B. DNS-Bestimmung:

Die Extraktion erfolgte nach einem vereinfachten Verfahren nach Cerriotti (107). 10 mg Trockensubstanz werden mit 3 ml 10%-iger Perchlorsäure nach gutem Durchmischen im Zentrifugenglas für 20 Minuten im Wasserbad bei 70 Grad Celsius erhitzt. Nach dem anschließenden Zentrifugieren wird der Überstand in einen 10 ml Meßkolben gegeben. Es folgt eine nochmalige Extraktion des Zentrifugates mit derselben Menge Perchlorsäure unter denselben

Bedingungen und es wird erneut zentrifugiert. Der Überstand wird zu dem Vorhergehenden in denselben Meßkolben gegeben bis auf die 10 ml- Marke mit Perchlorsäure aufgefüllt. Die photometrische Bestimmung der DNS in dieser Lösung erfolgt genau nach dem von Burton (108) angegebenen Vorgehen. Mit dieser Methode wird die DNS als DNS-Phosphat (DNSP) bestimmt. Die Methode ist sehr gut reproduzierbar, der Meßfehler betrug bei 80 Doppelbestimmungen $\pm 1\%$.

C. Tierversuche:

Bei Ratten läßt sich durch CCl_4 eine der menschlichen Lebercirrhose sehr ähnliche Leberschädigung erzeugen (82, 84, 85). In unseren Versuchen erhielten männliche und weibliche, gleichaltrige, erbgleiche, weiße Whistarratten 2 mal wöchentlich 0,2 ml CCl_4 subcutan. Diese Behandlung erstreckte sich bis über 8 Monate (= 64 Injektionen). Für den Versuch wurden 55 Tiere verwendet und mit 12 Kontrolltieren unter gleichen Bedingungen gehalten. Alle Ratten erhielten ausreichend Rattenkuchen, trockenes Brot und Wasser. Nach jeweils 4 Wochen wurden 3 Versuchstiere und ein Kontrolltier getötet. Leber und Nieren der Tiere wurden histologisch und biochemisch, Ovarien bzw. Hoden dagegen nur histologisch untersucht.

Der Magnesiumgehalt im Serum wurde nur bei Ratten und - aus verständlichen Gründen - nicht bei Menschen bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte mit paraffinierten Pipetten aus den schlagenden Herzen der mit Äther narkotisierten Tiere nach Eröffnung von Abdomen und Thorax. Man erhält das Blutserum nach Abscheidung des Blutkuchens in paraffinierten Gläsern und anschließender Zentrifugation des Rückstandes in paraffinierten Zentrifugengläsern zur Vermeidung einer Hämolyse. Nach anschließender Enteiweißung läßt sich der Magnesiumgehalt des Blutserums in der oben angegebenen Weise bestimmen (77, 105, 106). Nach der Blutentnahme wurden bei den Tieren die zu untersuchenden Organe entfernt.

D. Histologische Untersuchungen:

Alle chemisch analysierten Organe wurden auch histologisch untersucht. Die Schnitte von Leber und Niere des Menschen wurden mit Hämatoxylin-Eosin, nach van Gieson, mit PAS und Hämalaun-Scharlachrot gefärbt. Dieselben Färbemethoden wurden auch bei den Lebern und Nieren der Ratten angewandt, darüber hinaus wurde ein Teil der Rattennieren mit folgenden Spezialfärbungen untersucht: Cossa-Färbung, Lepene-Färbung, Eisenreaktion mit Berliner Blau, Ziehl-Neelsen-Färbung und fluorescenzmikroskopische Untersuchungen am Nativpräparat. Bei den Ovarien und Hoden der Ratten wurden nur die Hämatoxylin-Eosin- und die van Gieson-Färbung durchgeführt.

VI. E r g e b n i s s e

A. Mensch

Die in der Literatur angegebenen Normalwerte für den Magnesium- und DNSP-Gehalt von Mark und Rinde der menschlichen Niere sind durch die eigenen Analysen zu bestätigen (vergleiche Tabelle 1 mit der folgenden Tabelle 5):

TABELLE 5 :

Normalwerte der menschlichen Niere

(in mg% bezogen auf das Trockengewicht)

	Zahl der Fälle	H ₂ O- Gehalt	Mg	DNSP	$Q = \left(\frac{\text{Mg}}{\text{DNSP}} \right)$
Niere Mark	11	82%	80,9	143	0,57
Niere Rinde	11	82%	80,1	138	0,61

Der mittlere Fehler beträgt bei der Messung für die Magnesiumbestimmung 5% und für die DNSP-Bestimmung 3%.

Aus Tabelle 5 ist zu entnehmen, daß die von uns untersuchten biochemischen Größen in Mark und Rinde der Niere in gleicher Menge vorhanden sind. Die von uns festgestellte Magnesiumkonzentration entspricht den in Tabelle 1 aufgeführten Angaben der Literatur. Im Rahmen unserer gemeinsam mit Wilke durchgeführten Untersuchungen bestimmten wir $Q = \frac{\text{Mg-Gehalt (mg\%)}}{\text{DNSP-Gehalt (mg\%)}}$ bei allen analysierten Organen. Mit Hilfe dieses Quotienten ist ein Schluß auf den Magnesiumgehalt der Einzelzelle möglich. Da Magnesium- und DNSP-Gehalt für Mark und Rinde der menschlichen Niere gleich sind, ist auch "Q" in beiden gleich.

Die in Tabelle 5 aufgeführten biochemischen Größen bestimmten wir auch an den Nieren von menschlichen Leichen, die an der Leber durch Umbau charakterisierte Cirrhosen oder nur Fibrosen ohne Umbau aufwiesen (siehe

Tabelle 6):

TABELLE 6 :

Mittelwerte für die menschliche Niere
bei Leberfibrosen und Lebercirrhosen (siehe oben)

(in mg% bezogen auf das Trockengewicht)

	Zahl der Fälle	H ₂ O- Gehalt	Mg	DNSP	$Q = \left(\frac{Mg}{DNSP} \right)$
Niere Mark	18	82%	83,6	131	0,63
Niere Rinde	18	82%	82,9	139	0,60

Der mittlere Fehler beträgt bei den Magnesiumbestimmungen 3% und bei den DNSP-Bestimmungen 4%.

Auch in Tabelle 6 sind keine nennenswerten Unterschiede zwischen Mark und Rinde der Niere festzustellen. Zwischen den in Tabelle 5 und 6 aufgeführten Mittelwerten für Magnesium und DNSP besteht statistisch keine signifikante Differenz.

Zwischen dem histologisch ermittelten Grad der Leberschädigung und den von uns an den Nieren derselben Leichen bestimmten biochemischen Größen läßt sich keinerlei Beziehung ermitteln. Unabhängig von den Leberveränderungen wiesen die einzelnen Leichen klinisch und histologisch die unterschiedlichsten Nierenerkrankungen auf, dadurch ist eine sinnvolle Interpretation der Meßwerte der Nieren sehr schwierig, wenn man davon absieht, daß der DNSP-Gehalt bei eitrigen Nephritiden wie zu erwarten erhöht ist.

Einen interessanten Nebebefund ergab die Untersuchung einer foetalen menschlichen Niere. Sie zeigte einen auffallend niedrigen Magnesiumgehalt und einen ungewöhnlich hohen DNSP-Gehalt.

B. Ratte

1. Magnesiumgehalt von Niere und Blutserum bei der experimentellen CCl_4 -Cirrhose der Ratte

In der Zusammenarbeit mit Wilke teilten wir die bei der chronischen CCl_4 -Vergiftung auftretenden Leberveränderungen in verschiedene Stärkegrade ein. Als Maßstab wählten wir den in der van Gieson-Färbung ermittelten Grad der Fibrosierung und des Umbaus der Leberstruktur. Danach wurde folgende Gradierung vorgenommen:

F i b r o s e g r a d 0 = keine Fibrosierung,
 kein Umbau

F i b r o s e g r a d I = geringe Fibrose,
 kein Umbau

F i b r o s e g r a d II = Fibrose,
 Umbau mäßig

F i b r o s e g r a d III = Fibrose,
 Umbau stark

Die als Fibrosegrad II und III bezeichneten Leberveränderungen rechneten wir zu den Lebercirrhosen. Bei unseren Untersuchungen beziehen wir uns nur auf diese Einteilung.

Nach diesem Schema teilten wir die auf Grund der hepatotoxischen Wirkung des CCl_4 erwiesenen Leberveränderungen folgendermaßen ein (Tabelle 7) :

TABELLE 7 siehe Seite 31:

TABELLE 7 :

Leberschädigung der Ratte durch CCl₄

2 mal pro Woche 0,2 ml CCl₄ s.c.)

	weibliche Tiere	männliche Tiere
Gesamtzahl der Tiere	32	23
davon auch histologisch normale Leber	10 (31%)	3 (13%)
davon geringer histolo- gischer Leberbefund	20 (63%)	14 (62%)
davon Cirrhosen (Fibrosegrad II + III)	2 (6%)	6 (25%)
bei Versuchsende (nach 32 Wochen) getötete Tiere	18	13
davon ohne histologische Leberveränderung	3 (17%)	- (0%)
davon mit Cirrhosen	- (0%)	4 (30%)

In Tabelle 7 sind die männlichen und weiblichen Tiere getrennt aufgeführt worden. Aus der Tabelle ist zu entnehmen, daß bei männlichen Tieren viel häufiger Lebercirrhosen auftreten als bei weiblichen. Das gilt sowohl für das gesamte behandelte Tierkollektiv als auch für die 31 bei Versuchsende gleichzeitig getöteten Tiere. Gerade bei den letztgenannten erst nach 32 Wochen getöteten Tieren ist der Unterschied besonders deutlich. Denn zu dieser Zeit wiesen alle männlichen Tiere eine Fibrosierung der Leber auf, während einige der weiblichen Tiere keine entsprechenden Veränderungen der Leber zeigten. In dieser Gruppe sind histologisch eindeutig

Cirrhosen nur bei 4 männlichen Tieren festzustellen.

Die Rattennieren wurden in der gleichen Weise wie die menschlichen Nieren untersucht. Wir trennten dabei jedoch nicht Mark und Rinde.

Bei den Rattennieren stellten wir die Ergebnisse von normalen Kontrolltieren denen von Tieren mit eindeutigen Cirrhosen gegenüber (siehe Tabelle 8):

TABELLE 8 :

Mittelwerte für Mg und DNS in der Niere bei
Kontrollen und Tieren mit CCl₄-Cirrhosen der Leber

(in mg % bezogen auf das Trockengewicht, mittlerer Fehler des jeweiligen Mittelwertes in Klammern)

	Zahl der Fälle	H ₂ O- Gehalt	Mg	DNSP	$Q = \frac{Mg}{DNSP}$
Normaltiere	8	76%	74 (4%)	169 (3%)	0,44
Literatur					
Normalwerte			78-100	110-175	
Tiere mit					
CCl ₄ -Cirrhose	8	76%	83 (6%)	157 (5%)	0,53

Entsprechende Literatur 109,110.

Aus Tabelle 8 ist zu entnehmen, daß die in der Literatur angegebenen Normalwerte für Magnesium (109) und für DNS (110) in den Rattennieren von uns zu bestätigen sind. Nach den Ergebnissen in Tabelle 8, die jedoch nicht signifikant sind, nimmt der Magnesiumgehalt der Niere bei der CCl₄-Cirrhose zu, der DNS-Gehalt dagegen ab. Aus diesem Grunde vergrößert sich der Quotient Q geringfügig. Beim Vergleich von Tabelle 8 mit Tabelle 5 und 6 ist festzustellen, daß der Magnesiumgehalt der normalen Rattenniere bezogen auf die Gewichtseinheit und

der einzelnen Nierenzellen geringer ist als der der menschlichen Niere. Der DNS-Gehalt der Rattenniere bezogen auf die Gewichtseinheit ist dagegen höher als der der menschlichen Niere. Weiterhin zeigt der Vergleich dieser Tabellen, daß die bei den Rattennieren festgestellten Veränderungen in ähnlicher Weise auch bei der menschlichen Niere bestanden, jedoch in verschwindend geringem Ausmaß.

Um die Veränderung der von uns ermittelten biochemischen Werte bei den vergifteten Tieren mit jenen von Normaltieren zu korrelieren, haben wir die Werte von den Tieren im Laufe des Versuches herangezogen (siehe Tabelle 9) :

TABELLE 9 :

Verhalten von Mg und DNS in der Niere während der chronischen CCl₄-Intoxikation der Ratte

(in mg % bezogen auf die Trockensubstanz)

Dauer der CCl ₄ -Intoxikation	Zahl der Tiere	Mg	DNSP	$Q = \frac{Mg}{DNSP}$
nach 1 Monat	3	123	180	0,68
nach 2 Monaten	3	84	165	0,51
nach 3 Monaten	3	-	172	-
nach 4 Monaten	3	80	168	0,48
nach 5 Monaten	3	76	138	0,55
nach 6 Monaten	3	79	143	0,57
nach 7 Monaten	3	76	177	0,44
Normaltier	8	74	169	0,44

Bei der kleinen Zahl der Versuchstiere wurde keine Fehlerberechnung angestellt.

Aus Tabelle 9 kann man nicht entnehmen, daß sich der Magnesium- und der DNS-Gehalt im Laufe der chronischen CCl_4 -Vergiftung in den Nieren der Versuchstiere gegenüber Kontrolltieren signifikant ändert.

Um die in Tabelle 8 festgestellte Differenz der biochemischen Werte bei Tieren mit CCl_4 -Cirrhose gegenüber den Normaltieren zu verdeutlichen, sollen Magnesium- und DNS-Gehalt sowie Q für die einzelnen Nieren entsprechend dem Grad der Leberveränderung der Tiere in Gruppen zusammengefaßt werden (Tabelle 10) :

TABELLE 10 :

Mg- und DNSP-Gehalt der Rattenniere bei der chronischen CCl_4 -Intoxikation in Abhängigkeit vom Fibrosegrad der Leber

(in mg % bezogen auf das Trockengewicht, mittlerer Fehler des jeweiligen Mittelwertes in Klammern)

	Zahl der Tiere	Mg	DNSP	$Q = \frac{\text{Mg}}{\text{DNSP}}$
Kontrolltiere	8	74 (4%)	169 (3%)	0,44
<u>Fibrosen:</u>				
Grad I				
geringe Fibrose, kein Umbau	34	77 (2%)	167 (3%)	0,48
Grad II				
Fibrose und Umbau mäßig	6	80 (8%)	156 (6%)	0,52
Grad III				
Fibrose und Umbau stark	2	87	157	0,56

Es bestehen auch für die in Tabelle 10 aufgeführten Werte keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 10 zeigt jedoch deutlicher als Tabelle 8, daß der Magnesiumgehalt der Nieren der mit CCl_4 vergifteten Ratten entsprechend dem Grad der Leberschädigung zunimmt und daß der DNS-Gehalt mit dem Grad der Schädigung abnimmt. Durch Berücksichtigung der geringgradigen Leberschädigung (Fibrosegrad I) und durch Aufgliederung der in Tabelle 8 unter Lebercirrhose aufgeführten Werte in Fibrosegrad II und Fibrosegrad III kann die genannte Tendenz in Tabelle 10 deutlich gemacht werden.

Da bei unseren Untersuchungen im Pathologischen Institut keine Magnesiumserumbestimmungen bei Menschen mit Lebercirrhosen möglich waren, konnten wir das Magnesium im Blutserum nur bei unseren Versuchstieren messen.

In Tabelle 11 ist der Magnesiumserumgehalt der mit CCl_4 vergifteten Ratten und der Kontrolltiere getrennt nach Geschlechtern und nach dem Grad der Leberveränderung aufgeführt (Tabelle 11) :

TABELLE 11 siehe Seite 36 :

TABELLE 11:

Serum-Magnesium bei der chronischen CCl_4 -Intoxi-
kation der Ratte in Abhängigkeit vom Fibrosegrad
der Leber

(in mg %, Zahl der Tiere in Klammern)

	weibliche Tiere	männliche Tiere
Kontrolltiere	3,67 (4)	3,59 (2)
Mittelwert ohne Rücksicht auf Geschlecht	3,63 (6)	
<u>Fibrosen:</u>		
Grad I		
geringe Fibrose, kein Umbau	3,31 (19)	2,75 (10)
Grad II		
Fibrose und Umbau mäßig	--	2,66 (4)
Grad III		
Fibrose und Umbau stark	--	2,70 (1)

Der mittlere Fehler beträgt maximal 4%. Für die männlichen Tiere gilt, daß der Mittelwert der Normaltiere minus Mittelwert der gespritzten männlichen Tiere größer ist als $3 \sum \text{Diff. } (\text{Mg}_N - \text{Mg}_{\text{CCl}_4}) > 3 \sum \text{Diff.}$

Alle in Tabelle 11 aufgeführten Versuchstiere erhielten mindestens 24 Wochen lang, also 48 mal subcutan eine Injektion von CCl_4 .

Aus der Tabelle 11 läßt sich entnehmen, daß männliche Ratten nach einer chronischen CCl_4 -Intoxikation gegen-

über normalen Kontrollen eine deutliche Erniedrigung des Magnesiumserumspiegels aufweisen. Diese Erniedrigung ist signifikant. Bei den weiblichen Versuchstieren trat eine geringfügige Erniedrigung des Magnesiumserumspiegels auf. Der Magnesiumserumspiegel der männlichen Ratten ist nicht abhängig vom Grad der Leberschädigung, bei geringgradiger Fibrosierung und bei sehr starkem Umbau ist er praktisch gleich. Über das Verhalten des Magnesiumserumspiegels bei weiblichen Tieren in Abhängigkeit vom Grad der Leberschädigung läßt sich keine Aussage machen, da stärkere Leberschädigungen bei den weiblichen Tieren ausgeblieben sind, bei denen die Magnesiumserumbestimmung durchgeführt wurde.

Abschließend soll noch auf die Gewichtsbestimmung der getöteten Versuchstiere hingewiesen werden. Es zeigte sich, daß alle Tiere mit einer chronischen CCl_4 -Intoxikation leichter als die normalen Kontrolltiere waren, welche dieselbe Nahrung erhielten. Die Gewichtsabnahme war prozentual gesehen bei den weiblichen Versuchstieren gegenüber den weiblichen Kontrollen größer als bei den männlichen Versuchstieren gegenüber den männlichen Kontrollen.

2. Histologischer Befund der Rattenniere nach chronischer CCl_4 -Intoxikation

Zur histologischen Beurteilung der Nieren benutzten wir hauptsächlich die PAS- und HE-Färbung. Es ist darauf hinzuweisen, daß wie in dieser Arbeit untersuchten Nieren von Ratten stammten, die im Gegensatz zu fast allen anderen Veröffentlichungen über diesen Gegenstand keine akute sondern eine chronische CCl_4 -Vergiftung aufwiesen (z.B. 95).

Veränderungen im Sinne einer nekrotisierenden Nephrose wie sie nach einer Reihe von Intoxikationen auftreten und wie sie von Jennings und Kearns (95) bei der akuten

CCl_4 -Vergiftung der Ratte im Rindenbereich beschrieben worden sind, bestanden bei keinem unserer Tiere. Es wurde dagegen eine Reihe von offenbar charakteristischen Veränderungen an den verschiedenen Strukturen der Rattenniere bei unseren Versuchstieren beobachtet.

Die an den *G l o m e r u l a* der Versuchstiere aufgetretene Verdickung und Aufsplitterung der Basalmembran, ist wohl im Sinne einer Glomerulose zu deuten. Sie besteht beim größten Teil der weiblichen und männlichen Versuchstiere, etwas stärker ausgeprägt ist sie jedoch bei den männlichen Tieren mit gleichfalls stärkerer Leberschädigung.

Die *T u b u l u s e p i t h e l i e n* sind stark angeschwollen und zwar vornehmlich im Bereich des distalen Teiles der Henleschen Schleifen (distales Convolut), in den entsprechenden Abschnitten ist das Lumen deutlich eingeengt. Besonders deutlich ist dies bei Nieren der männlichen Versuchstiere ausgeprägt, während die weiblichen nur in geringem Ausmaß betroffen sind.

Hervorgehoben werden müssen *G r a n u l a*, die in zahlreichen Tubuluszellen der Henleschen Schleifen zu finden sind. Ihre Größe ist sehr unterschiedlich; einige Zellen enthalten sehr viele und kleine Granula, andere nur einige wenige aber ziemlich große. Färberisch erweisen sich diese Granula als PAS-negativ und als leicht metachromatisch. Sie scheinen eine ins Graubraune gehende Eigenfarbe zu besitzen. Es handelt sich offensichtlich um Pigmentkörper. Nach dem negativen Ausfall der Lepehne- und Eisenfärbung sind Hämoglobin und Hämosiderin auszuschließen. Die Granula geben keine Fettreaktion. In Nativpräparaten besteht fluorescenzmikroskopisch lediglich eine Eigenfluorescenz des Gewebes. Demnach dürfte auch kein Ceroid vorliegen. Auffällig ist jedoch eine starke Lichtbrechung der Granula. Mit der Ziehl-Neelsen-Färbung lassen sich einige Granula nur partiell andere dagegen vollständig anfärben. Wahrschein-

lich handelt es sich bei den Granula um Lipidpigmente mit einem Eiweißanteil. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die beschriebenen Granula vornehmlich in den Nieren der weiblichen Versuchstiere auftreten, in den Nieren der männlichen Versuchstiere lassen sie sich nur in viel geringerem Ausmaß nachweisen. Eine Ausnahme hiervon bilden lediglich die männlichen Tiere mit starken Leberveränderungen. In ihren Nieren treten die Granula in derselben Stärke auf wie bei den weiblichen Versuchstieren.

Ein Teil der Tiere weist eine **V e r f e t t u n g** der Tubuluszellen auf. Die Verfettung ist sehr wahrscheinlich resorptiv entstanden, sie tritt in einigen Nieren diffus und feintropfig im gesamten Tubulus auf, in anderen sind dagegen nur einzelne Epithelien in den proximalen Tubuli herdförmig großtropfig verfettet. Zwischen Form und Ausmaß der Nierenverfettung einerseits und dem Geschlecht bzw. dem Grad der Leberveränderung der Versuchstiere andererseits läßt sich keinerlei Beziehung herstellen.

Mit der Cossa-Färbung lassen sich in manchen Nieren in einigen Tubuluszellen und Tubuluszellgruppen **V e r k a l k u n g e n** nachweisen. Diese Verkalkungen sind hauptsächlich im distalen Teil der Henleschen Schleifen zu finden, sie treten nur vereinzelt und fast nur bei den männlichen Tieren auf, die starke Leberschäden aufweisen.

E n t z ü n d l i c h e V e r a n d e r u n g e n finden sich geringgradig im Interstitium von Nieren einiger weniger Versuchstiere. Zwischen Entzündungsgrad und Geschlecht bzw. Grad der Leberveränderung der Versuchstiere besteht keine Beziehung.

3. Histologischer Befund von Ovarien und Hoden

An weiblichen Normaltieren stand uns nur eine sehr kleine Zahl zur Verfügung. Die Ovarien dieser Normaltiere

enthielten sehr viele Graafsche Follikel und nur wenige Gelbkörper. In den Ovarien der einer chronischen CCl_4 -Vergiftung ausgesetzten Versuchstiere waren dagegen im allgemeinen sehr reichlich Gelbkörper und nur vereinzelt Graafsche Follikel nachweisbar. Dieser Befund ist aber nicht signifikant, wenn er auch für den größten Teil der Versuchstiere zutrifft.

Die Hoden der chronisch mit CCl_4 vergifteten Ratten zeigten normale Epithelstrukturen und eine regelrechte Spermiogenese, es bestehen keine Anzeichen einer Atrophie.

VII. Diskussion:

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Magnesiumhaushalt bei der Lebercirrhose. Die diesbezügliche Untersuchung ist in zwei Abschnitte geteilt: Der eine wurde von Wilke (1,2) bearbeitet und befaßt sich in erster Linie mit dem Magnesium in der cirrhotischen Leber, der andere von mir bearbeitete mit dem Magnesium in Blutserum und Niere.

Die Niere wurde wegen der engen funktionellen Beziehungen zwischen Leber und Niere in die Analyse einbezogen (78,79,80), da damit gerechnet werden konnte, daß sich Veränderungen des Mineralhaushaltes an der Niere viel stärker ausprägen als an anderen Körperorganen.

Wilke (1,2) stellte bei der Lebercirrhose des Menschen eine Abnahme des Magnesiumgehaltes bezogen auf die Gewichtseinheit der Leber fest, der Magnesiumgehalt der einzelnen Leberzelle ist dabei gegenüber der Norm wahrscheinlich aber nicht verändert.

Die Untersuchungen der Nieren derselben Menschen ergeben keine signifikante Veränderung des Magnesiumgehaltes im Nierengewebe bezogen auf die Gewichtseinheit. Ebenso ist der Magnesiumgehalt der einzelnen Nierenzelle nicht signifikant verändert.

Die an den Nieren bei Lebercirrhotikern erzielten Ergebnisse sind schwierig zu interpretieren, da in den einzelnen Fällen jeweils unterschiedliche Nierenerkrankungen bestehen. Bei der Berechnung des Magnesiumgehaltes der einzelnen Nierenzelle wird der Magnesiumgehalt des Nierengewebes auf den DNS-Gehalt desselben Gewebes bezogen. Entzündliche Nierenerkrankungen führen in unseren Untersuchungen, wie zu erwarten, zu einem Anstieg des DNS-Gehaltes. Beziehen wir z.B. bei solchen entzündlichen Nierenerkrankungen den Magnesiumgehalt

auf den DNS-Gehalt, so kommt es durch die Zunahme des relativ magnesiumarmen Entzündungsgewebes rechnerisch zu einer Abnahme des Magnesiumgehaltes der einzelnen Nierenzelle. Ob diese Abnahme wirklich zutrifft, läßt sich aber mit unserer Methode nicht ermitteln. Um zu besser interpretierbaren Ergebnissen zu gelangen, wurde der Tierversuch herangezogen.

Bei der CCl_4 -Cirrhose der Ratte fand Wilke in der Leber dieselben Veränderungen des Magnesiumgehaltes wie bei der Lebercirrhose des Menschen. Die Ergebnisse bei den Versuchstieren waren im Gegensatz zu den Befunden beim Menschen jedoch signifikant.

Die Untersuchungen der Rattenniere bei der chronischen CCl_4 -Vergiftung ergab keine signifikante Änderung des Magnesium- und des DNS-Gehaltes. Faßt man die Werte für Magnesium in Gruppen entsprechend den histologisch ermittelten Leberveränderungen zusammen, so nimmt anscheinend mit dem Grad der Leberschädigung in den Nieren der Versuchstiere der Magnesiumgehalt zu und der DNS-Gehalt ab. Es steigt dabei also der Magnesiumgehalt der einzelnen Nierenzelle. Dieses Ergebnis ist zwar nicht signifikant, aber bei einem Vergleich von Untergruppen der Leberveränderungen offenkundig.

Bei der chronischen CCl_4 -Vergiftung ist der Magnesiumserumgehalt bei den männlichen Tieren im Vergleich zu den Normaltieren deutlich, bei den weiblichen Tieren gering aber nicht signifikant erniedrigt. Dieses Ergebnis steht wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Tatsache, daß die männlichen Tiere sich viel empfindlicher gegenüber dem CCl_4 erweisen als die weiblichen. Wegen der geringen Empfindlichkeit gegen CCl_4 zeigen die weiblichen Tiere nur eine geringfügige Senkung des Magnesiumspiegels, die empfindlicheren männlichen Tiere dagegen eine signifikante Erniedrigung.

Im Tierversuch lassen sich also folgende Veränderungen

des Magnesiumhaushaltes bei der chronischen CCl_4 -Cirrhose der Ratte zeigen: Der Magnesiumgehalt der Leber nimmt deutlich ab, der Magnesiumserumgehalt nimmt sehr wahrscheinlich auch ab und der Magnesiumgehalt der Niere bleibt anscheinend unverändert. Bei der Lebercirrhose des Menschen treten, wie wir durch unsere Untersuchungen nachweisen konnten entsprechende Veränderungen des Magnesiumgehaltes von Leber und Niere auf, nur sind sie nicht so deutlich meßbar gewesen.

Diese Ergebnisse lassen noch keinen Schluß auf den Magnesiumgehalt des gesamten Körpers bei der Lebercirrhose zu. Wie schon betont, geht der Magnesiumserumgehalt nicht dem Magnesiumgehalt der einzelnen Körperzellen parallel, das zeigt sich auch an dem unterschiedlichen Verhalten von Leber und Niere. Es muß außerdem bedacht werden, daß die CCl_4 -Cirrhose nicht in allen Punkten der menschlichen Lebercirrhose entspricht. CCl_4 besitzt ja auch eine nephrotoxische Komponente, welche sowohl den Magnesiumserumspiegel als auch den Magnesiumgehalt der Niere beeinflussen kann. Trotzdem ist es bemerkenswert, daß die Veränderungen des Magnesiumgehaltes, die bei der Lebercirrhose des Menschen an Leber und Niere auftreten, ebenso bei der chronischen CCl_4 -Cirrhose der Ratte an denselben Organen in noch stärkerem Maße anzutreffen sind.

Neben dem Magnesiumhaushalt galt unser Interesse auch der chronischen CCl_4 -Vergiftung der Ratte als solcher. Auch bei unseren Untersuchungen erwiesen sich die männlichen Versuchstiere gegenüber der hepatotoxischen Komponente des CCl_4 viel empfindlicher als die weiblichen. Wie schon bemerkt, ist bei den männlichen Tieren der Magnesiumspiegel im Serum in viel stärkerem Maße gesenkt als bei den weiblichen. Bei der histologischen Untersuchung der Nieren der Versuchstiere fielen uns neben den von anderen Untersuchern (95) schon für die akute CCl_4 -Vergiftung beschriebenen Veränderungen im

Bereich der Henleschen Schleifen Granula auf, die nach unseren Ermittlungen wahrscheinlich Lipoidpigmente mit einem geringen Eiweißanteil darstellen. Diese Veränderungen fanden wir vorwiegend bei weiblichen Tieren, auch wenn sie gleichzeitig nur eine geringe Leberschädigung aufwiesen, und bei männlichen Tieren nur, wenn eine starke Leberschädigung bestand. In den Ovarien der weiblichen Versuchstiere beobachteten wir eine relative Zunahme der Gelbkörper bei einer gleichzeitigen Abnahme der Graaf'schen Follikel. Bei den männlichen Versuchstieren wurde keine Hodenveränderung festgestellt, die mit der chronischen CCl_4 -Intoxikation in Verbindung stehen könnte.

Bei der Bewertung dieser histologischen Befunde im Zusammenhang mit anderen Untersuchern muß beachtet werden, daß die chronische CCl_4 -Vergiftung histologisch bisher nur an der Leber sehr ausführlich beschrieben worden ist. Niere, Ovarien und Hoden wurden fast ausschließlich nach akuten CCl_4 -Vergiftungen histologisch untersucht. Die schon häufiger beschriebene relative Resistenz der Ratte gegenüber dem CCl_4 bei chronischer Zufuhr (105) mag dafür mitverantwortlich sein, daß die männlichen Versuchstiere in unserem Versuch keine Hodenveränderungen aufwiesen. Ähnliches gilt wahrscheinlich auch für das Fehlen von akuten nekrotisierenden Veränderungen an der Niere.

VIII. Zusammenfassung

- 1.) An den Nieren von menschlichen Leichen mit Lebercirrhosen wurden Magnesiumbestimmungen zur Prüfung der Frage durchgeführt, ob sich die in der Leber und im Blutserum auftretenden Veränderungen des Magnesiumgehaltes auch auf das Zentralorgan des Mineralhaushaltes auswirken.
- 2.) Der Magnesiumgehalt der Nieren bei menschlichen Leichen mit Lebercirrhose ist ebenso wie beim Gesunden in Mark und Rinde gleich groß.
- 3.) Zwischen histologisch erweisbaren Leberveränderungen und dem Magnesiumgehalt der Nieren besteht bei Leichen mit Lebercirrhose keine Beziehung.
- 4.) Bei der chronischen Tetrachlorkohlenstoffvergiftung der Ratte, die als Modell für die menschliche Lebercirrhose herangezogen wird, treten bei männlichen Tieren in viel stärkerem Maße Leberveränderungen auf als bei den weiblichen Tieren.
- 5.) Der Magnesiumgehalt der Rattenniere nimmt bei der chronischen Tetrachlorkohlenstoffvergiftung mit dem Grad der Leberschädigung zu, der DNS-Gehalt nimmt mit dem Grad der Leberschädigung ab, so daß der Magnesiumgehalt der einzelnen Nierenzelle wahrscheinlich zunimmt. Dieser Befund ist jedoch nicht sehr eindrucksvoll.
- 6.) Bei den gegenüber der chronischen Tetrachlorkohlenstoffvergiftung sehr empfindlichen männlichen Ratten nimmt der Magnesiumserumgehalt während der Vergiftung signifikant ab. Bei den gegenüber Tetrachlorkohlenstoff weniger empfindlichen weiblichen Tieren ist die Erniedrigung des Magnesiumserumspiegels nicht signifikant.
- 7.) Bei der chronischen Tetrachlorkohlenstoffvergiftung der Ratte finden sich in den Nieren der Tiere im Bereich

der Henleschen Schleifen Granula, die wahrscheinlich Lipoidpigment mit einem Eiweißanteil darstellen. Besonders deutlich sind diese Nierenveränderungen bei weiblichen Tieren und bei den männlichen Tieren, die die stärksten Leberveränderungen aufweisen. Die Tiere mit den stärksten Leberschädigungen zeigen meistens auch die stärksten Nierenveränderungen.

8.) Bei der chronischen Tetrachlorkohlenstoffvergiftung der Ratte weisen die Ovarien der weiblichen Tiere eine relative Zunahme der Gelbkörper bei gleichzeitiger Verminderung der Graafischen Follikel auf; die Hoden der männlichen Tiere zeigen keine charakteristischen Veränderungen.

IX. Literaturverzeichnis

1. Wilke, H. und Spielmann, H.
Klin. Wochenschrift, unveröffentlicht
2. Wilke, H.
Der Magnesiumgehalt der Leber bei der Lebercirrhose des Menschen und der Tetrachlorkohlenstoff-Cirrhose der Ratte. Inauguraldissertation der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin, 1968.
3. v.Liebig, J.
Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Agrikultur und Physiologie. Braunschweig 1840.
4. Bersin, T.
Biochemie der Mineral- und Spurenelemente.
Frankfurt 1963, S. 260
5. Mac Intyre, I.
Mg- Metabolism : in advances in Intern. Med.8,
143, 1967
6. Wacker, W.E. and Vallee, B.L.
Nature, London 206, 89/1965
7. Shohl, A.T.
Mineral- Metabolism, New York 1939
8. Aikawa, J.K. et al.
J.appl. physiol. 1 503/1960
9. Wallach, S., Bellavia, J.V., Schorr, J.,
Gamponia, P.J.
Endocrinologie 79, 773/1966
10. Magnus-Levy, A.
Biochem.Zschr. 24, 336/1910
11. Baldauf, H.
Medizinische Inauguraldissertation, München 1953
12. Popper, H. und Schnaffner, S.
Die Leber, Stuttgart 1961 dt.

13. Hoppe - Seyler • Thierfelder
Handbuch der Biochemie, Berlin, Göttingen,
Heidelberg 1960, Band 4, 2. Teil, S.1310
14. Thiers, R.E. and Vallee, B.L.
Bioch. Journal 226, 911/1957
15. Lang, K. und Schoen, R.
Die Ernährung - Physiologie, Pathologie und
Therapie, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952
16. Tibbets, N.D. and Auo, J.C.
J. clin. invest. 16, 491/1937
17. Altman, P.L.
Blood and other fluids, Biological Handbooks,
Washington D.C., Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 1961
18. Aikawa, J.K.
The Role of Magnesium in biologic Process,
Springfield 1963
19. West, E.S. and Todd, W.R.
Textbook of Biochemistry, New York 1953
20. Prasad, A.S., Flink, E.B. and Mac Collister, R.
J. Lab. Clin. Med. 58, 531/1961
21. Kumar, H.A.
Ph. D. Thesis, University of London 1964
22. Duncan, G.G. ed.
Diseases of Metabolism, London 1964
23. Briffs, A.H., Holland, W.C. und Klein, R.L.
Molekulare Pharmakologie, dtsh. Stuttgart 1967
24. Zit. nach Manery, J.F.
Water and Elektrolyte metabolism, Phys. Rev. 34,
417/1954
25. Raflaub, J.
Helv. Physiol. Pharm. Act. 11, 142/1953
26. Wacker, W.E. and Vallee, B.L.
New England J. Med. 259, 431/1958

27. Ernster, L. and Löw, H.
Exp. Cell Res. Suppl. 3, 133/1955
28. Nanninga, H.S.
Fed. Proc. 15, 319/1956
29. Weil, P. and State, D.
Surg. Gyn. Obstet. 107, 483/1958
30. Hanna, S. et al.
Lancet 2, 172/1960
31. Epley, J. et al.
unpublished observations, entnommen aus Nr. 5
32. Aikawa, J.E. et al.
Proc. Soc. Exp. Med. 103, 363/1960
33. Tannhauser (Hrsgb.)
Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten,
bearbeitet von N. Zöllner, Stuttgart 1957
34. Mac Intyre et al.
Nature, London 198, 1058/1963
35. Kumar, M.A.
Lancet 2, 480/1963
36. Heaton, F.W.
Clin. Sci. 28, 543/1956
37. Weintzer, R.B. and Steenbock, H.
J. Nutr. 56, 285/1955
38. Hanna, S.
Metabolism 10, 735/1961
39. Alcock, N.W. and Mac Intyre, J.
Bioch. J. 76, 198/1960
40. Smith, R.H.
Bioch. J. 71, 609/1959
41. Duckworth, G., Gooden, W. and Wanncock, E.M.
Bioch. J. 34, 97/1940

42. Fitzgerald, M.G. and Fourman, P.
Chin. Sci. 15, 635/1956
43. Barnes, B.A., Cope, O. and Harrison, T.
J. Clin. Invest. 37, 430/1958
44. Hänze, S.
Deutsche Med. Wschr. 44, 1958/1965
45. Smith, W.O., Hammersten, J.F.
J. Amer. Med. Ass. 174, 77/1960
46. Wallach, S., Cahill, L.N., Rogan, F.H. and Jones, H.L.
J. Lab. Clin. Med. 59, 195/1962
47. Kalbfleisch, J.M., Lindemann, R.D., Glinn, E.H. and Smith, W.O.
J. Clin. invest. 42, 1471/1963
48. Stutzman, F.L. and Amatuzio, D.S.
J. Lab. Clin. Med. 41, 215/1953
49. Fraser, R.
J. Lab. Clin. Med. 38, 809/1951
50. Hüter, W.
Wschr. Kinderheilkunde 112, 16/1964
51. Roy, A.
Ann. Biochem. Exper. Med. 2, 1/1942
52. Fiedler, A.
Physiol. et Path. Gen. 32, 1124/1934
zit. nach Baldauf, H., siehe Nr. 11
53. Lucchi, G.
Giorn. Clin. Med. 15, 894/1934
54. Agna, J.W. and Goldsmith, R.E.
New England J. Med. 258, 222/1958
55. Martin, H.E., Mehl, J. and Wertman, M.
Med. Clin. North Amer. 36, 1157/1952

56. Randall, R.E. jr., Rossmeisl, E.C. and Bleifer, K.H.
Ann. Int. Med. 50, 257/1959
57. Blake, J.A.
Surg., Gynec., Obstetr. 2, 541/1906
zit. nach Aikawa, J.K.: The Role of Magnesium
in biologic Process, Springfield 1963
58. Gutensohn, W.
Hippokrates 8, 311/1965
59. Seyle, H.
Münchn. Med. Wschr. 101, 20/1959
60. Pezold, H. und Schäuer, K.
Dtsch. Ztschr. Verdauungskrankheiten 23, 37/1963
61. Popper, H. und Schaffner, F.
Die Leber, Stuttgart 1961, dt.
62. Murray - Lyon, J.
Histogenesis of Cirrhosis of the liver,
Stud. Journ. Edinburgh 1963
63. Scribner, B.H.
Metabolism 5, 468/1956
64. Truniger, B.
Wasser- und Elektrolyt- Fibel, Stuttgart 1967
65. Artman, E.L. and Wise, R.A.
Ann. Int. Med. 15, 459/1953
66. Aikawa, J.K., Felts, K.H. and Harrel, G.T.
Gastroenterology 24, 437/1953
67. Amatuzio, D.S., Stutzman, F. and Shrifter, N.
J. Lab. Clin. Med. 39, 26/1952
68. Talley, B.R., Schedl, H.P. and Clifton, J.A.
Gastroenterology 47, 382/1964
69. Marri, G. and Calandra, P.
Minerva Med. 54, 145/1963

70. Gerlach, W.
Virchows Archiv, 294, 171/1934
71. Flink, E.B.
J.Amer. Med. Ass. 160, 1406/1956
72. Flink, E.B., Stutzman, F.L., Andersen, A.R. and Fraser, R.
J. Lab. Clin. Med. 43, 169/1954
73. Mac Intyre, J., Hanna, S., Booth, C.C. and Read, A.E.
Clin. Sci. 20, 297/1961
74. Long, C.
Biochemists Handbook, London 1961
75. Martin, H.E. and Bauer, F.K.
Proc. Roy. Soc. Med. 55, 912/1962
76. Küchel, O., Donocik, A. und Kapitola, J.
Vnitřní Lék. 7, 378/1961
77. Hänze, S.
Der Magnesiumstoffwechsel, Physiologie und Klinik, Stuttgart 1962
78. Nonnenbruch, W.
N. Klin. Wschr. 64, 917/1939
79. Benda, L. et al.
D. Med. Wschr. 79, 1035/1954
80. Martini, G.A.
D. Med. Wschr. 87, 2408/1962
81. Seven - Johnson ed.
Metal - Binding in Medicine, Philadelphia and Montreal 1960, S.59
82. Cameron, G.R. and Karunaratne, W.A.E.
J. Path. Bact. 42, 1/1936
83. Hoffman, J. et al.
Arch. Path. 59, 429/1955 und 60, 10/1955

84. Daniel, P. M., Prichard, M.L. and Reyenell, P.C.
J. Path. Bact. 64, 53/1952
85. Reddy, G.D. et al.
Arch. Path. 74, 73/1962
86. Glynn, L.E. and Himsworth, H.F.
Clin. Sci. 6, 235/1948
87. Lombardi, B. and Recknagel, R.O.
Fed. Proc. 20, 289/1961
88. Christie, G.S. and Judan, J.D.
Proc. Roy Soc. B., 142, 241/1954
89. Popper, H.
Acta hepat. splen. 8, 279/1961
90. Nakagana, T.
J. Koyoto Pref. Med. Univ. 64, 1073/1958
zit. nach Acta hepat. splen. 9, 287/1962
91. Seino, T.
J. Nippon Med. Sci. 27, 1400/1960
zit. nach Acta hepat. splen. 9, 343/1962
92. Partenheimer, R.C. and Citron, D.S.
Arch. Int. Med. 89, 216/1952
93. Oliver, J. Mac Dowell, M. and Tracy, A.
J. clin. invest. 30, 1307/1951
94. Smetana, H.
Arch. Int. Med. 63, 760/1939
95. Jennings, R.B. and Kearns, W.M.
Arch. Path. 56, 348/1953
96. Ericsson, J.L.E.
Acta path. microbiol scand. supp. 168, 1965
97. Ungar, H. and Ungar, R.
Amer. J. Path. 28, 291/1952

98. Zollinger, H.U.
Niere und ableitende Harnwege
III. Band der spez. path. Anatomie von Doerr
und Uhlinger, Berlin, Heidelberg, New York
S. 200, 204 und 208
99. György, P., Seifter, J., Tomarelli, R.M. and
Goldblatt, H.
J. exp. Med. 83, 449/1946
100. György, P. and Goldblatt, H.
Fed. Proc. 4, 155/1945
101. Bengmark, S. and Olsson, R.
J. Endocr. 25, 293/1962
102. Kulcsár, A. und Gergely, J.
Kisérlet. orvostudom, 12, 476/1960
zit. nach Acta hepat. splen. 8, 180/1961
103. Chatterjee, A.
Experientia, 22, 395/1966
104. Wong, J. and Finckh, E.S.
J. Path. Bact. 89, 611/1965
105. Orange, M. and Rhine, H.C.
J. Biol. Chem. 189, 379/1951
106. Günter, T.
mündl. Mitteilung (Physiol. Chem. Inst. der
F.U. Berlin)
107. Cerriotti, G.
J. Biol. Chem. 214, 59/1955
108. Burton, K.
Biochem. J. 62, 315/1956
zit. nach Hinsberg - Lang,
Medizinische Chemie, München 1957
109. Kauhitz, H. und Selzer, L.
Zschr. Ges. Exp. Med. 102, 349/1938

110. Thomson, R.Y., Heagy, F.C., Hutchinson, W.C.
and Davidson, J.N.
Bioch. Journ. 52, 460/1953

An dieser Stelle möchte ich mich vor allem bei Herrn Professor Dr.W.Masshoff für die Anregung der Arbeit, für die freundliche Überlassung des Untersuchungsmaterials und die wohlwollende Hilfe bei allen aufgetretenen Problemen bedanken.

Herrn Privatdozent Dr.T.Günther aus dem Institut für Physiologische Chemie danke ich besonders für die wertvollen Hinweise zur Gestaltung der Methodik.

Fräulein B.Hattwich aus dem Pathologischen Institut bin ich für die schnelle und sorgfältige Fertigstellung der histologischen Präparate zu Dank verpflichtet.

Schließlich danke ich meiner Schwester Frau Heide Cordes für die freundliche Hilfe bei der Korrektur und dem Schreiben der Arbeit.

X. Lebenslauf

Am 3.4. 1942 wurde ich in Lublin (Polen) als Sohn des seit 1945 vermißten Landwirtes Heinz Spielmann und seiner Ehefrau Margarete, geborene Schulz, geboren. 1946 wurde meine Mutter mit meinen beiden jüngeren Schwestern und mir aus Polen nach Hude (Oldenburg) evakuiert. Dort besuchte ich von 1948 bis 1952 die Volksschule, anschließend bis 1954 die Mittelschule in Berne (Wesermarsch) und von 1954 bis 1956 das Gymnasium an der Willmsstraße in Delmenhorst. 1956 zogen wir nach Bremen, wo ich im Jahre 1961 auf dem Gymnasium an der Hermann-Böse-Straße die Reifeprüfung ablegte.

In demselben Jahr begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Münster, wo ich auch Vorphysikum und Physikum bestand. Mein klinisches Studium führte mich jeweils ein Semester an die Universitäten Freiburg und Wien. Nach einer einsemestrigen Unterbrechung des Studiums wegen einer Hepatitis konnte ich an der Freien Universität Berlin weiter studieren und dort im Herbst 1967 das Medizinische Staatsexamen ablegen.

Danach war ich für jeweils 4 Monate auf der chirurgischen Abteilung und der gynäkologischen Abteilung des St-Joseph-Stiftes in Bremen als Medizinalassistent tätig. Augenblicklich bin ich in derselben Stellung in der II. Medizinischen Universitätsklinik im Krankenhaus Westend.

Im Frühjahr 1960 bestand ich außerdem das ECFMG, das amerikanische Staatsexamen für Ausländer.

